

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 417/04, A61K 31/435	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/10518 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 1995 (20.04.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03326 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Oktober 1994 (08.10.94) (30) Prioritätsdaten: 3047/93-3 11. Oktober 1993 (11.10.93) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): SENN- BILFINGER, Jörg; Säntisstrasse 7, D-78464 Konstanz (DE). GRUNDLER, Gerhard; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard; Durlesbach 7, D- 88339 Bad Waldsee (DE). POSTIUS, Stefan; Austrasse 4b, D-78467 Konstanz (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander; Seestrasse 31a, D-78464 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAINER, Georg [DE/DE]; Birnauer Strasse 23, D-78464 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: ALKOXY ALKYL CARBAMATES FROM IMIDAZO (1,2-a)PYRIDINES

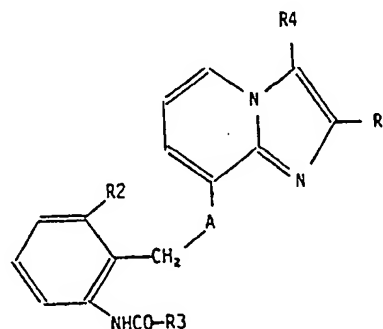
(54) Bezeichnung: ALKOXYALKYLCARBAMATE VON IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINEN

(57) Abstract

The invention relates to novel compounds of formula (I) and their therapeutic use.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I) und ihre therapeutische Anwendung.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Alkoxyalkylcarbamate von Imidazo(1,2-a)pyridinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Bekannter technischer Hintergrund

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 033 094 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position einen Arylsubstituenten tragen, der bevorzugt ein Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder ein durch Chlor, Fluor, Methyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Cyan substituierter Phenylrest ist. Als besonders interessante Arylreste sind in der EP-A-0 033 094 die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl genannt, wovon die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl besonders bevorzugt sind. - In den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 204 285, EP-A-0 228 006, EP-A-0 268 989 und EP-A-0 308 917 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 3-Position einen ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere einen (substituierten) Alkynylrest tragen. - In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 266 890 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position durch einen Alkenyl-, Alkyl- oder Cycloalkylalkylrest substituiert sind.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen, die sich von den Verbindungen des Standes der Technik insbesondere durch die Substitution in 3- oder in 8-Position unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindungen sind Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

- 2 -

- R1 1-4C-Alkyl,
R2 1-4C-Alkyl,
R3 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkoxy,
R4 1-4C-Alkyl oder Hydroxymethyl und
A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für ein Sauerstoffatom, an das einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Bevorzugt ist der Methoxyrest. 2-4C-Alkoxy steht für ein Sauerstoffatom, an das ein 2-4C-Alkylrest (ausgewählt aus den vorstehend genannten 1-4C-Alkylresten) gebunden ist. 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkoxy steht für einen 2-4C-Alkoxyrest, an den ein 1-4C-Alkoxyrest gebunden ist. Bevorzugt ist der 2-Methoxyethoxyrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Als beispielhafte Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo-[1,2-a]pyridin-3-methanol, 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol und 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin, und ihre Salze.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, in denen R4 Hydroxymethyl und A O (Sauerstoff) bedeutet und R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der Formel II (siehe das beiliegende Formelblatt), worin R1, R4 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze, mit Verbindungen der Formel III (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete reaktive Abgangsgruppe darstellt, oder ihren Salzen, umsetzt oder daß man
- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R4 Hydroxymethyl bedeutet, Verbindungen der Formel IV (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R1, R2, R3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, reduziert

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III erfolgt auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise. Eine geeignete reaktive Abgangsgruppe ist beispielsweise ein Halogenatom (bevorzugt Chlor oder Brom) oder eine

Methansulfonyloxygruppe. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Hydroxids, wie Natriumhydroxid, oder eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat, oder einer organischen Stickstoffbase, wie Triethylamin, Pyridin, Kollidin oder 4-Dimethylaminopyridin), wobei durch Zusatz von Katalysatoren, wie Alkalijodid oder Tetrabutylammoniumbromid, die Reaktionsführung begünstigt werden kann.

Die Reduktion der Verbindungen IV wird in einer dem Fachmann an sich gewohnten Weise vorgenommen. Sie erfolgt in inerten Lösungsmitteln, z.B. niederen aliphatischen Alkoholen, z.B. unter Verwendung geeigneter Hydride, wie beispielsweise Natriumborhydrid, gewünschtenfalls unter Zusatz von Wasser.

Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Keton, wie Aceton, oder einem Ether, wie THF oder Diisopropylether, das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Die Ausgangsverbindungen II sind u.a. aus den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 290 003 und EP-A-0 299 470 bekannt. Die Ausgangsverbindungen III sind neu. Sie werden analog zu literaturbekannten Verfahren hergestellt, indem man in Verbindungen III mit $X = OH$ die Hydroxygruppe in eine reaktive Abgangsgruppe umwandelt, z.B. in ein Halogenatom, durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, wie z.B. Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortribromid oder Oxalylchlorid, oder in eine Methansulfonyloxygruppe, durch Umsetzung mit Methansulfonsäurechlorid, gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base.

Die Verbindungen IV sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie werden hergestellt wie die Verbindungen der Formel I durch analoge Umsetzung von Verbindungen II mit $R_4 = CHO$ mit Verbindungen III wie vorstehend beschrieben.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen I. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n).

Beispiele

End- und Zwischenprodukte

1. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd

Man rührt eine Mischung von 2,0 g (11,35 mmol) 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd, 1,2 g wasserfreiem Natriumcarbonat, 0,17 g (1,14 mmol) Natriumjodid und 3,3 g (12,8 mmol) [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbaminsäure(2-methoxyethyl)ester in 30 ml Aceton 24 h bei RT und gießt auf 200 ml Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und aus Toluol/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 3,9 g (86,5 %) der Titelverbindung vom Schmp. 119-120°C.

2. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol

Man versetzt eine Suspension von 3,7 g (9,3 mmol) 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd in 40 ml Methanol bei RT mit 362 mg (9,3 mmol) 97 % Natriumborhydrid und rührt 75 Min. Man gibt auf Eis/Wasser, extrahiert mit Dichlormethan und konzentriert im Rotavapor. Das zurückbleibende Öl wird mit 5 ml Isopropylalkohol, 5 ml Toluol und Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Man erhält 2,7 g (72,7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 121-123°C.

3. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd

Man rührt eine Mischung von 2,0 g (11,41 mmol) 8-Amino-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd, 1,21 g (11,41 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat, 0,17 g (1,14 mmol) Natriumjodid und 3,5 g (13,6 mmol) [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbaminsäure(2-methoxyethyl)ester in 30 ml Aceton 24 h bei RT und engt im Rotavapor ein. Man versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser und extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase mit

Magnesiumsulfat und konzentriert im Vakuum. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 3,31 g (73 %) der Titelverbindung vom Schmp. 153-155°C.

4. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol

Man reduziert 2,8 g (7,06 mmol) 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd mit Natriumborhydrid analog Beispiel 2, destilliert Methanol im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und Ethylacetat und stellt mit Kaliumhydrogenphosphatlösung auf pH 9. Man extrahiert mehrmals mit Ethylacetat, trocknet, engt im Vakuum ein und kristallisiert aus Toluol/Diisopropylether um. Man erhält 2,28 g (81 %) der Titelverbindung vom Schmp. 138-140°C.

5. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin - Isopropylalkohol (1/1)

Man rührt eine Mischung von 3,0 g (18,6 mmol) 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin, 4,9 g (46,2 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat, 0,28 g (1,86 mmol) Natriumjodid und 5,8 g (22,5 mmol) [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbamidsäure(2-methoxyethyl)ester in 30 ml Aceton 20 h bei RT. Man filtriert, engt im Vakuum ein, versetzt mit Wasser und Ethylacetat, stellt mit verdünnter Salzsäure auf pH 6 und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Lösung wird getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 40 ml Aceton versetzt und mit einer Lösung von 1,2 g (10,3 mmol) Fumarsäure in 80 ml Aceton versetzt. Es erfolgt keine Kristallisation. So versetzt man die wieder eingeengte Lösung mit Toluol und Isopropylalkohol und fällt bei 0°C mit Diisopropylether 4,9 g eines Fumarats. Dieses versetzt man mit 50 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser, stellt mit Natronlauge auf pH 9 und extrahiert die freie Base mit Ethylacetat. Nach dem Einengen im Vakuum löst man in Toluol/Isopropylalkohol und fällt bei 0°C mit Petrolether (Kp. 40°C). Man erhält 2,2 g (26,7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 85-86°C.

6. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol

Man rührt eine Mischung von 178 mg (1,0 mmol) 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol, 117 mg (1,1 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat, 15 mg (0,1 mmol) Natriumjodid und 283 mg (1,1 mmol) [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbamidsäure(2-methoxyethyl)ester in 5 ml Aceton 48 h bei RT, arbeitet analog Beispiel 2 auf und chromatographiert mittels Ethylacetat/Isopropylalkohol (9:1). Man erhält 247 mg (62 %) der Titelverbindung.

7. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 5 werden 2,0 g (12,4 mmol) 8-Hydroxy-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin, 3,6 g (13,9 mmol) [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbamidsäure(2-methoxyethyl)ester, 0,18 g Natriumiodid und 1,3 g Natriumcarbonat in 30 ml Aceton umgesetzt. Man erhält 1,07 g (22,5 %) der Titelverbindung vom Schmp. 107-108°C.

Ausgangsprodukte**Aa. [2-(Hydroxymethyl)-3-methylphenyl]carbamidsäure(2-methoxyethyl)ester**

Zu einer Lösung von 33 g (0,24 mol) 2-Amino-6-methylbenzylalkohol und 19,4 ml (0,24 mol) Pyridin in 600 ml Isopropylalkohol tropft man bei 10°C unter Rühren und Kühlen 33,2 g (0,24 mol) Chlorameisensäure(2-methoxyethyl)ester. Man rührt noch 2 h bei 0°C, versetzt mit Wasser und Isopropylacetat und extrahiert mehrmals mit Isopropylacetat. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und bei 50°C im Rotavapor konzentriert. Der Rückstand wird auf einer Kieselgelsäule mittels Ethylacetat chromatographiert. Nach dem Einengen im Vakuum erhält man 36 g (68 %) der Titelverbindung als Öl.

Ab. [2-(Chlormethyl)-3-methylphenyl]carbamidsäure(2-methoxyethyl)ester

Zu einer Lösung von 18,0 g (0,075 mol) der voranstehenden Verbindung in 80 ml Toluol tropft man unter Rühren und Kühlen 9,4 g (0,079 mol) Thionylchlorid bei 17-20°C zu und läßt über Nacht bei RT stehen. Man kühlt im Eisbad, reibt an und erhält 11,2 g (57,7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 100-102°C. Durch Einengen der Mutterlauge und Kristallisieren aus Toluol/-Petrolether (Kp. 40°C) erhält man eine zweite Fällung von 4,8 g (24,7 %) mit ähnlichem Schmelzpunkt.

B. 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd

4,77 g (0,02 mol) 8-Benzyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin werden in einer Vilsmeier-Mischung aus 20 ml Dimethylformamid und 2,3 ml Phosphoroxychlorid 2,5 h bei 60°C gerührt und in üblicher Weise mit Eis/Wasser und Kaliumhydrogencarbonat aufgearbeitet. Man erhält 8-Benzyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd vom Schmp. 105-106°C (aus Diisopropylether). Diese Verbindung wird analog Kaminski et al., J.Med.Chem. 28,876(1985), Methode H, zur Titelverbindung vom Schmp. 251-252°C debenzyliert.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen neben einer guten Löslichkeit im wäßrigen Medium durch eine hohe Wirkungselektivität, eine vergleichsweise lange Wirkungsdauer, eine gute enterale Wirksamkeit, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. *Helicobacter pylori*), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen hierbei auch eine Eigenwirkung gegen den Keim *Helicobacter pylori*.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Magens und/oder Darms, aber auch zur Behandlung der Osteoporose verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

- 11 -

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt genau angepaßte galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Tablettenüberzugsmittel, Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzel-

gaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin, Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanästhetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise H_2 -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H^+/K^+ -ATPase-Hemmstoffen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner die Kombination mit antibakteriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidixinsäure, Penicillinen oder auch Wismutsalzen) zur Bekämpfung von *Helicobacter pylori*.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensäuresekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in dem nachstehend aufgeführten Modell untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle 1 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intravenöser Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens in vivo dargestellt.

Tabelle 1

Nr.	Dosis (μ mol/kg) i.v.	maximale Hemmung der Säureausscheidung während 3,5 h gegenüber Vorwert in %
2	1	97
4	1	83
5	1	80
7	1	92

Methodik

Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenlumen hineinragten. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

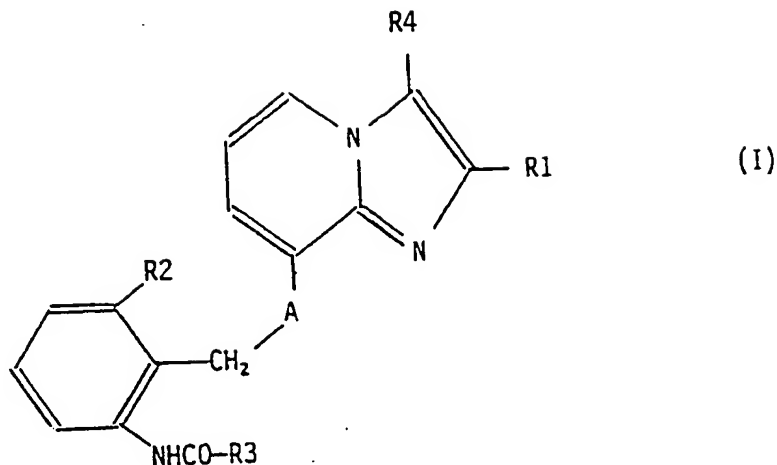
Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37°C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). In dem jeweils im 15 Min.-Abstand aufgefangenen (25 ml Meßzylinder) Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 655 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 μ g/kg (= 1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca. 30 Min. nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfenden Substanzen wurden intravenös in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 Min. nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8 - 38°C gehalten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

- R1 1-4C-Alkyl,
 R2 1-4C-Alkyl,
 R3 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkoxy,
 R4 1-4C-Alkyl oder Hydroxymethyl und
 A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
 und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen R4 Hydroxymethyl und A O (Sauerstoff) bedeutet und R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

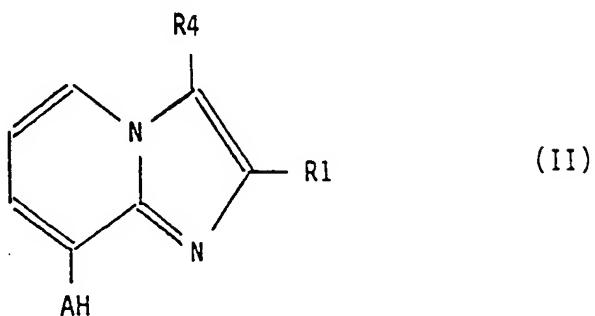
3. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol und seine Salze.

4. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol und seine Salze.

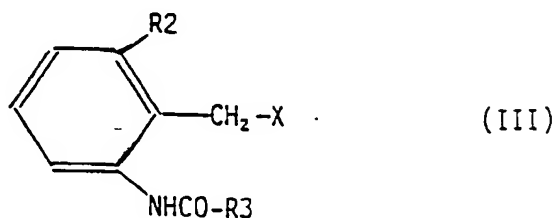
5. 8-{2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin und seine Salze.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II

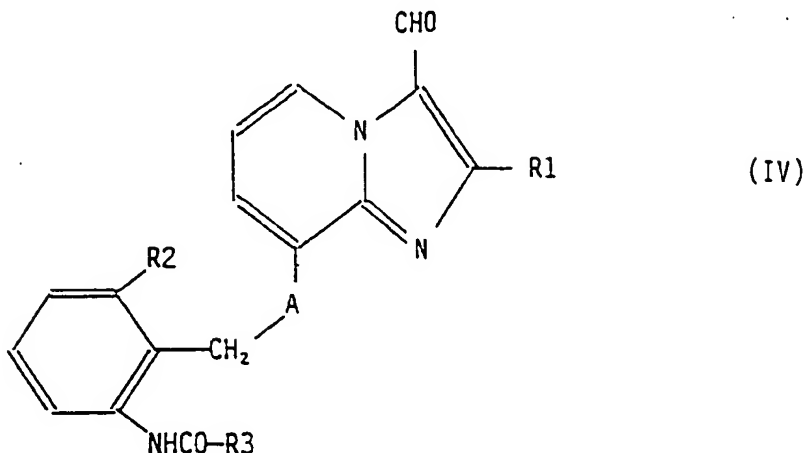


worin R1, R4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze, mit Verbindungen der Formel III



worin R2 und R3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete reaktive Abgangsgruppe darstellt, oder ihren Salzen, umgesetzt oder daß man

- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R4 Hydroxymethyl bedeutet, Verbindungen der Formel IV

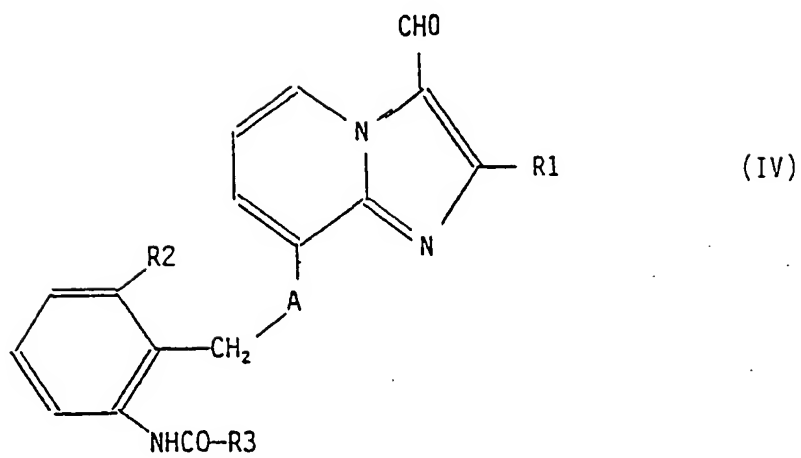
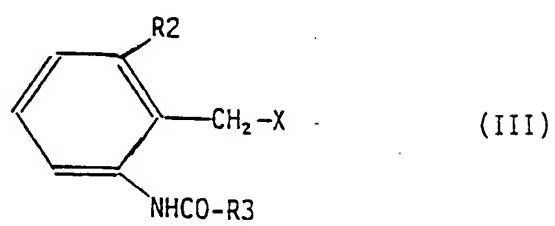
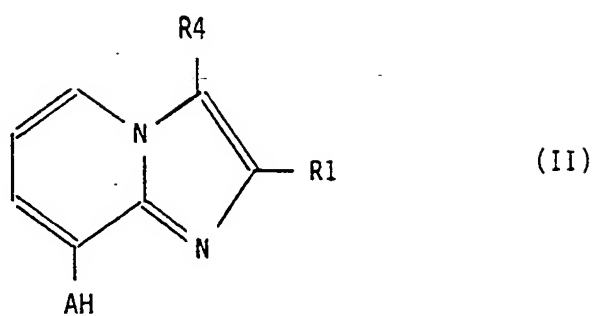
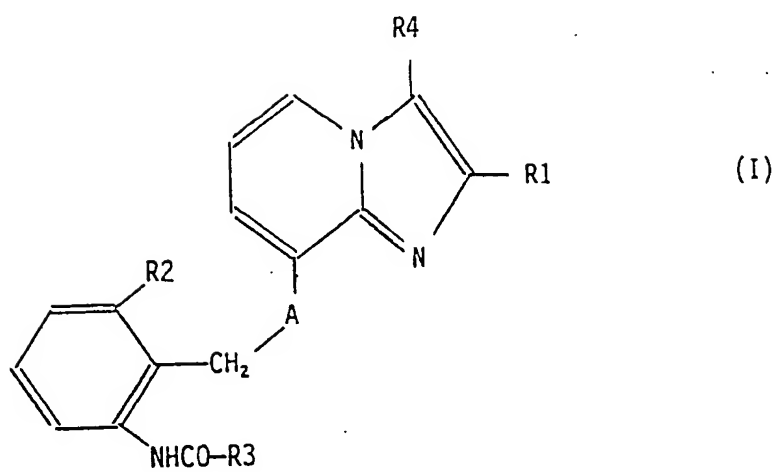


worin R1, R2, R3 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 und/oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon.
8. Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

1/1

FORMELBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/03326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D417/04 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 033 094 (SCHERING CORPORATION) 5 August 1981 see page 9, line 5 - page 9, line 46; claims 1-10,12-14 ---	1-5,7,9
Y	EP,A,0 268 989 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1 June 1988 see page 8, line 2 - page 8, line 42; claims 1-15 ---	1-5,7,9
Y	EP,A,0 308 917 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 March 1989 see claims 1-8 --- -/--	1-5,7,9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 1994

Date of mailing of the international search report

- 4. 01. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/03326

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI Week 9105, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-373004 & JP,A,2 270 873 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 5 November 1990 see abstract -----</p>	1-5,7,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int ional Application No

PCT/EP 94/03326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0033094	05-08-81	AU-B- 540840	06-12-84
		AU-A- 6633781	30-07-81
		CA-A- 1167845	22-05-84
		JP-A- 56113782	07-09-81
		OA-A- 6727	30-06-82

EP-A-0268989	01-06-88	AU-A- 8169387	02-06-88
		DE-A- 3780263	13-08-92
		JP-A- 63146881	18-06-88
		US-A- 4831041	16-05-89
		ZA-A- 8708442	09-05-88

EP-A-0308917	29-03-89	AU-A- 2278388	06-04-89
		JP-A- 1151579	14-06-89
		US-A- 4920129	24-04-90

PCT/EP 94/03326

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE WPI Week 9105, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-373004 & JP,A,2 270 873 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 5. November 1990 siehe Zusammenfassung -----</p>	1-5,7,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03326

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0033094	05-08-81	AU-B- 540840	06-12-84
		AU-A- 6633781	30-07-81
		CA-A- 1167845	22-05-84
		JP-A- 56113782	07-09-81
		OA-A- 6727	30-06-82
EP-A-0268989	01-06-88	AU-A- 8169387	02-06-88
		DE-A- 3780263	13-08-92
		JP-A- 63146881	18-06-88
		US-A- 4831041	16-05-89
		ZA-A- 8708442	09-05-88
EP-A-0308917	29-03-89	AU-A- 2278388	06-04-89
		JP-A- 1151579	14-06-89
		US-A- 4920129	24-04-90